

La prescription de l'association chloroquine-proguanil (Savarine) est-elle toujours justifiée pour la prévention du paludisme en zone 2 ?

Le proguanil (Paludrine), utilisé en Afrique aussi largement dans les pays anglophones que la chloroquine (Nivaquine) l'était dans les pays francophones, avait été délaissé à la fin des années 1950 à cause de l'augmentation de la résistance de *P. falciparum*. La chloroquine-résistance de *P. falciparum*, apparue plus tardivement, s'est étendue à toute l'Afrique au cours des années 1980 pour se stabiliser à une prévalence globale de 50 % avec un net gradient décroissant du centre à l'ouest.¹ De nouvelles chimioprophylaxies étaient nécessaires, et la mise sur le marché de la méfloquine (Lariam) a été particulièrement opportune. Les limites de son indication, en particulier pour l'enfant et la femme enceinte ou pour des raisons de tolérance, ont amené à proposer l'association du proguanil à la chloroquine pour la chimioprophylaxie. En 1985-1989, 75 % de 505 isolats africains de *P. falciparum* importés en France étaient sensibles in vitro (concentration inhibitrice 50 % [CI₅₀] inférieure à 500 nmol) au cycloguanil, le métabolite actif du proguanil, certains pays (Mali, Sénégal) n'ayant que de rares isolats résistants (données du Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme [CNRCP]). Chez les militaires, l'association chloroquine-proguanil est apparue bien tolérée et efficace, et le service de santé des Armées a développé pour son personnel une gélule asso-

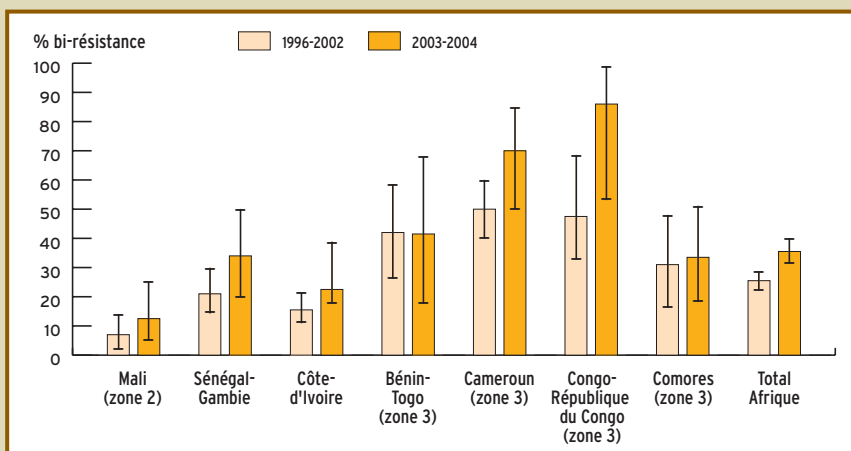


Figure Fréquence de la résistance à l'association chloroquine-proguanil de 3050 isolats de *P. falciparum* importés d'Afrique en France selon le pays et les années de contamination. Cette résistance est définie par 2 critères : CI₅₀ chloroquine in vitro supérieure à 100 nmol + présence de la mutation DHFR 108N (intervalles de confiance à 95 % du test de Fisher-Snedecor) ; seuls les isolats sans traitement antérieur sont considérés ; l'analyse univariée ne met pas en évidence de différence entre le pays de naissance, le sexe, le pays de contamination et le délai de consultation des patients des 2 périodes considérées.

ciant les deux antipaludiques. La Direction générale de la Santé a alors demandé aux laboratoires ICI de reprendre la commercialisation du proguanil en France, effective en 1990, suivie en 1996 de la mise sur le marché d'une association fixe de proguanil et de chloroquine (Savarine).

En 1995, la résistance moléculaire de *P. falciparum* (mutation DHFR 108N) au cycloguanil ne dépassait pas 25 % dans les zones francophones d'Afrique de l'ouest, mais elle

atteignait 64 % en Afrique centrale et en Afrique de l'est.² Ces données venaient confirmer les études in vitro réalisées antérieurement.³ La prise en considération de ces données a singularisé les recommandations préventives françaises des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en séparant les pays de la région Afrique en zone 2 (Afrique de l'ouest et Madagascar), où pouvait être recommandé l'usage de la Savarine, et en zone 3

Pour tous les autres pays, il est nécessaire de prendre une chimioprophylaxie adaptée à la zone visitée. La liste de ces pays et la nature de la chimioprophylaxie indiquée (pays par pays) figurent dans le tableau 5.

Pays du groupe 1 : zones sans chloroquinorésistance

Chloroquine (Nivaquine 100) : 1 comprimé chaque jour (il est possible aussi de prendre 1 cp 2 fois par semaine de Nivaquine 300) pour une personne pesant au moins 50 kg (en dessous de 50 kg, se référer au paragraphe sur l'enfant).

Pays du groupe 2 : zones de chloroquinorésistance

Chloroquine (Nivaquine 100) : 1 comprimé chaque

jour et **proguanil** (Paludrine 100), 2 cp chaque jour, en une seule prise au cours d'un repas ou l'association **chloroquine-proguanil** (Savarine), 1 cp/jour, pour une personne pesant au moins 50 kg (en dessous de 50 kg, se référer au paragraphe sur l'enfant [v. infra]).

L'association **atovaquone-proguanil** (Malarone) peut être conseillée en alternative à l'association chloroquine-proguanil à la dose d'un comprimé (atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg) par jour, chez les personnes pesant au moins 40 kg. L'administration peut être commencée la veille ou le jour du départ. Pour les personnes de moins de 40 kg, les doses sont précisées dans le paragraphe sur l'enfant.

(Afrique de l'est et du centre et Comores) où était recommandé l'usage de la méfloquine. La chloroquinorésistance est restée stable de 1990 à 2002.⁴ La résistance moléculaire au cycloguanil a augmenté dans les pays de la zone 2 pour atteindre 33 % en 1995-1997,¹ ce qui a entraîné le passage du Bénin, du Togo et du Ghana de la zone 2 à la zone 3. En 2003, a été constatée une augmentation générale de la résistance aux deux composés en Afrique, la fréquence de bi-résistance étant significativement supérieure à 25 % au Sénégal et en Côte d'Ivoire en 2003-2004 (v. figure). Ces données ont amené le passage en zone 3, en 2005, de la Côte d'Ivoire et du Sénégal, mais également des pays qui les séparent, Liberia, Sierra Leone, Guinée et Gambie.⁵

L'origine de cette élévation de résistance est sans doute l'augmentation de l'usage de la sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar) en Afrique de l'ouest avec en conséquence l'élévation de la résistance à ce traitement, non recommandé en France : 87 % de 520 souches importées en 2003-2004 résistantes au cycloguanil et à la pyriméthamine (mutation DHFR 108N) sont également résistantes à la sulfadoxine-pyriméthamine si l'on considère 3 mutations sur le gène de la DHFR comme prédictives d'une résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine. Il semble donc que le niveau de résistance à l'association chloroquine-proguanil augmente pro-

gressivement, ce qui pourrait, à terme, conduire à une disparition de la zone 2 en Afrique et à ne plus la recommander. Il est cependant rassurant de constater que le nombre d'échecs d'une prophylaxie par cette association, confirmés par dosage plasmatique des molécules, est entre 17 et 24 sur 1435 voyageurs ayant fait un paludisme en 2003-2004 ; les autres, soit 98 % des cas, n'ayant pas pris une prophylaxie correcte ou adaptée à la zone (données CNRCP, consultables sur <http://www.imea.fr/imea-recherche/imea-rba-chimiosenspalu.php>). Par ailleurs, une étude cas-témoin portant sur les années 1993-2000 montrait une efficacité de l'association chloroquine-proguanil de 100 % en zone 2, sous réserve que le traitement soit parfaitement pris.⁶ Cette association reste donc utilisable en zone 2,

mais son efficacité va décroissant et, désormais, la majorité du paludisme importé en France est contractée en zone 3. Les centres de conseils sanitaires aux voyageurs maintiennent leur recommandation d'usage de l'association chloroquine-proguanil, en particulier au Burkina Faso, en Inde, en Indonésie, à Madagascar, en Malaisie, au Mali, au Niger et au Sri Lanka, où son efficacité reste satisfaisante en 2004.

Jacques Le Bras,¹ Bruno Pradines,³
Rémy Durand,² Daniel Parzy³

1. Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (CNRCP), hôpital Bichat-Claude-Bernard, 75018 Paris ;
2. hôpital Avicenne, 93009 Bobigny Cedex ;
3. Institut de médecine tropicale du service de santé des Armées, 13007 Marseille.
Courriel : jacques.lebras@bch.ap-hop-paris.fr

Nous remercions tous les correspondants du CNRCP qui nous ont transmis les isolats de *Plasmodium* et les renseignements correspondants.

1. Le Bras J, Durand R, di Piazza JP, Pradines B, Longuet C, Parzy D. Prise en compte des disparités de résistance de *P. falciparum* en Afrique dans la décision chimioprophylactique. Presse Med 1998 ; 27 : 1419-23.
2. Durand R, di Piazza JP, Longuet C, Secardin Y, Clain J, Le Bras J. Increased incidence of cycloguanil resistance in malaria cases entering France from Africa, determined as point mutations in the parasites dihydrofolate-reductase genes. Ann Trop Med Parasitol 1999 ; 93 : 25-30.
3. Basco LK, Ringwald P, Thor R, Doury JC, Le Bras J. Activity in vitro of chloroquine, cycloguanil, and mefloquine against African isolates of *P. falciparum*: presumptive evidence for chemoprophylactic efficacy in Central and West Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995 ; 89 : 657-58.
4. Le Bras J, Pradines B. Chemoresistance in falciparum malaria. Trends Parasitol 2003 ; 19 : 635-6.
5. Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (CNRCP), hôpital Bichat Claude Bernard (Paris) et Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (Marseille). BEH 2005 ; 14 : 56.
6. Fontanet A, Houze S, Keundjian A *et al.* Efficacy of antimalarial chemoprophylaxis among French residents travelling to Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg 2005 ; 99 : 91-100.

Pays du groupe 3 : zones de prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance

Méfloquine (Lariam 250) : 1 comprimé une fois par semaine, pour une personne pesant au moins 50 kg (moins de 50 kg, se référer au paragraphe sur l'enfant). À noter qu'il existe des zones de méfloquinorésistance : zones forestières de la Thaïlande, frontalières du Cambodge, du Myanmar (Birmanie) et du Laos.

L'association atovaquone-proguanil (Malarone) peut être conseillée en alternative à la méfloquine à la dose d'un comprimé (atovaquone 250 mg + proguanil

100 mg) par jour (moins de 40 kg, v. le paragraphe enfant). L'administration peut être commencée la veille ou le jour du départ.

La doxycycline (Doxypalu ou un autre monohydrate de doxycycline) peut être conseillée en alternative ou en cas d'intolérance ou de contre-indication à la méfloquine ; à la dose de 100 mg/jour, en débutant la veille du départ et en poursuivant 4 semaines après la sortie de la zone à risque (moins de 40 kg, v. le paragraphe enfant). Son efficacité semble comparable à celle des deux précédentes, mais l'observance journalière est impérative, compte tenu de la courte demi-vie de la molécule.